

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

若年性線維筋痛症の診断・疫学、病因・病態の解明と治療法の創出  
に関する研究

( H21-難治-一般-126)

平成21年度 総括研究報告書

研究代表者 横田俊平

平成22 (2010) 年 5月

目 次

I. 総括研究報告	
若年性線維筋痛症の診断・疫学、病因・病態の解明と治療法の創出に関する研究	3
横田俊平	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	7

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括研究報告書

若年性線維筋痛症の診断・疫学、病因・病態の解明と治療法の創出に関する研究

研究代表者 横田俊平 横浜市立大学医学研究科発生成育小児医療学教授

研究要旨

平成19年度横浜市立大学小児科において全国の小児施設に対して若年性線維筋痛症のアンケート調査を行った。この結果では我が国における若年性線維筋痛症の症例数が少なく、全国の小児科医における若年性線維筋痛症の疾患としての認識が少ないことが明らかとなった。この結果に基づき本研究班員の所属施設における若年性線維筋痛症の症例を対象として、若年性線維筋痛症の臨床症状、患者背景などについて検討を行った。また、若年性線維筋痛症における還元型コエンザイムQ（ユビキノール）、脂質代謝異常の検討を行った。

研究分担者	山口清次	島根大学医学部小児科	教授
	武井修治	鹿児島大学医学部保健学科	教授
	伊藤保彦	日本医科大学小児医学講座	准教授
	村田卓士	大阪医科大学、小児科	准講師
	岩田直美	あいち小児保健医療総合センター、予防診療科	科長
	森 雅亮	横浜市立大学附属市民総合医療センター小児科	准教授
	今川智之	横浜市立大学附属病院小児科、	准教授
	宮前多佳子	横浜私立大学付属病院小児科、	助教

## A. 研究目的（背景）

線維筋痛症（Fibromyalgia Syndrome）は原因不明の全身疼痛と慢性疲労を主訴の中核とする疾患で、主訴を裏付ける慢性炎症所見や器質的変化のない機能性全身性慢性疼痛疾患である。全身痛の存在と18ヶ所の圧痛点の存在に加え、様々な家族背景、性格傾向を検討して診断される。慢性疲労や過敏性大腸炎、膀胱炎、睡眠障害などの筋骨格系外症状も合併するため、患児のQOLは著しく阻害され、実に9割の患児で登校障害を来している。本症は他覚的所見に極めて乏しい病態であるため、その病態や疾患概念の把握が容易ではない。近年の患者数の増加は小児例を含めて著しいが、小児例では本症成人例に導入されているようなSSRI（選択的セロトニン再取り込み阻害薬）、SNRI（セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬）などの薬剤の有効性は極めて低く、また副反応のため使用困難で、多彩な症状を緩和する治療薬が全くない現況である。

一方、線維筋痛症の類縁疾患である慢性疲労症候群は、①疲労感および活動後の易疲労性、②不安定な睡眠、③全身各部位の疼痛、④学習意欲および記名力低下、⑤自律神経障害などの心身の不調によって構成される症候群である。疼痛も線維筋痛症と同様に広範囲にわたることもあり、筋痛、関節痛、腹痛、頭痛なども共通する。慢性的な睡眠欠乏を背景とした疲労蓄積が、何らかのストレスを契機に発症につながると推察されているが、この発症機序にも共通点が考えられる。

近年、線維筋痛症や慢性疲労症候群において、酸化ストレスの関与が報告されるようになった。

コエンザイム Q<sub>10</sub> (Co Q<sub>10</sub>) は、1957年、ウシ心筋ミトコンドリア電子伝達系の構成成分として単離された生体膜、血漿リポ蛋白質に存在する物質であるが、①ATP 生合成賦活（ミトコンドリア賦活作用）と②抗酸化活性の二つの生理学的活性を保有する。Co Q<sub>10</sub>には酸化型（ユビキノン）と還元型（ユビキノール）があるが、ユビキノールはビタミン E よりも低い酸化電位を持つことから、優れた抗酸化能を持ち、酸化ストレス下で最初に酸化される抗酸化物質であり、Co Q<sub>10</sub> の酸化還元状態は優れた酸化ストレスマーカーとなる。ヒト生体内において血漿中 Co Q<sub>10</sub> の95%以上が還元型で存在するが、加齢とともに酸化型の割合が増加する傾向にある。また、糖尿病や心疾患などの疾患や疲労時においても還元型の比率が低下することが報告されている。実際に高齢者における治療研究では、ユビキノールの経口補充により疲労感の改善が認められている。

若年性線維筋痛症の病態が成人のそれと異なると推察される反面、成人例と同様、疲労感や倦怠感を訴える患児は多く、慢性疲労症候群の診断基準をもあわせて満たす症例も少なくない。本研究は、若年性線維筋痛症の実態を把握し、その病態における酸化ストレスの関与をCo Q<sub>10</sub> を軸に検討し、またユビキノールの経口補充をおこない、その変化を疼痛、慢性疲労、QOLなどにつき評価しようとする試みである。

## B. 研究方法

### （1）若年性線維筋痛症症例における臨床症状、治療経過の評価

痛みについては、これまで線維筋痛症に最も用いられている、アメリカリウマチ学会の線維筋痛症分類基準（1990年）の18ヶ所の特徴的圧痛点の評価と Visual Analog Scale (VAS) を、疲労度については、小児慢性疲労症候群国際診断基準(2006年)、厚生労働省小児慢性疲労症候群研究班による診断基準（2004年）と Performance Status（2004年）を用いた。

### （2）若年性線維筋痛症症例における酸化ストレスの関与についての評価

遊離脂肪酸であるパルミトレイン酸、オレイン酸に加え、ビタミン C、ビタミン E、ヒドロキシリノール酸（異性体6種類）、ヒドロキシアラキドン酸（異性体3種類）、8-イソプロスタグランジン F<sub>2α</sub>、ヒドロキシコレステロール（異性体4種類）、リノール酸、コレステロール

などは酸化ストレスのよい指標になる。そこで、これらの酸化ストレス・マーカーの測定を行い、同時に臨床症状との関連を検討した。

(3) 総コエンザイム  $Q_{10}$  濃度 (ユビキノン+ユビキノール) 、%Co $Q_{10}$  (ユビキノン/総コエンザイム  $Q_{10}$ ) の測定：還元型コエンザイム  $Q_{10}$  (ユビキノール) 経口補充投与の効果を経口補充投与の効果をユビキノールソフトカプセル 100 mg (分2)、食後経口補充投与を行う。ユビキノールの血漿濃度の安定には2週間ほど要するため、本薬 12 週間以上の投与を二重盲検法にて行った。効果の客観的評価として、1) の臨床症状 (疼痛、疲労、QOL)、2) の酸化ストレスマーカーを経時的に評価し、その変化について検討した。

## C. 研究結果

### (1) 若年性線維筋痛症症例における臨床症状、治療経過の評価

線維筋痛症 24 例 (男児 6 例、女児 18 例) について検討した。発症時の平均年齢は 11.7 才、平均罹病期間は 2.3 年間、発症から線維筋痛症の診断までに要した期間は 9.9 ヶ月であった。疼痛の部位は全身痛 24/24 例 (100%)、関節痛 19/22 例 (86.4%)、筋肉痛 13/15 例 (86.6%) と関節痛や筋肉痛を訴える症例が多く認められた。長期経過の中で、天候不良時や疲労などのストレスを感じるたびに疼痛の増悪を自覚する一方で、興味のあることに従事するなどストレスから開放されているときには改善がみられるなどの傾向がみられた。Allodynia と思われる痛覚閾値低下の所見は 20/24 例 (83.3%) が陽性であった。筋力低下 13/20 例 (65%)、睡眠障害 12/20 例 (60%)、消化器症状 10/20 例 (50%) が半数以上に認められた。体重減少を来したのは 5/20 例 (25%) であった。治療薬としてノイロトロピンや抗うつ薬などが用いられていたが無効例が多く、一方で薬物に頼らない精神的なアプローチのみで症状の改善・消失を得た症例も 5/24 例 (20.8%) あった。

### (2) (3) 若年性線維筋痛症症例における酸化ストレスの評価

若年性線維筋痛症症例の総コエンザイム (CoQ) 濃度は  $638 \pm 168 \mu\text{M}$  であったが、ユビキノール開始 2 週間後には  $4,358 \pm 1,311 \mu\text{M}$  と有効な吸収が確認された。酸化ストレスの指標である %CoQ (酸化型 CoQ/総 CoQ) も  $8.0 \pm 2.7\%$  であったが、ユビキノール開始 2 週間後には、 $5.0 \pm 1.2\%$  と有意な低下を認めた。臨床的には疼痛の改善には至らなかったが、チャルダー疲労質問票を用いた評価にて有意な疲労の改善が得られた。またプラセボへの変更により 12 から 16 週には総 CoQ は  $4,680 \pm 844$  から  $886 \pm 249 \mu\text{M}$  と低下し、%CoQ は  $3.4 \pm 0.5$  から  $5.9 \pm 2.4\%$  と再増加し、臨床的にも疲労感の増悪を認めた。

## D. 考察

小児線維筋痛症の臨床症状については成人例と類似しており、関節痛や筋肉痛を訴えて整形外科を受診している場合も多く、早期診断のためには整形外科医の疾患認識も重要で、小児科と整形外科の連携も不可欠であると思われる。実際に関節痛の訴えは 86.6% と高率であったが、自験例の経験から考えると上腕肘部の外側上顆や膝の腓付着部位の疼痛を“関節痛”と表現している例が多く、臨床的に“関節炎”とは異なることが診断上重要と思われた。また線維筋痛症の診断の中核となる所見は 18 ヶ所の圧痛点の確認であるが、その中のいくつかは膝・肘・胸肋関節などの関節部位の近傍に位置するため、関節炎による疼痛と線維筋痛症による疼痛との鑑別を理学的診察により行うことの重要性も認識された。

疼痛の特徴については、疼痛の天候や心因的要素による影響、allodynia の存在、疼痛による日常生活の支障 (登校障害など) が明らかにされた。診断に際しては、広範囲の疼痛が 3 ヶ月以上持続していることと圧痛点の存在が前提となるが、それらの所見と合わせてこの疼痛の特徴から本疾患を疑いたい。また、血液検査や画像検査で異常所見のある場合には他の器質的疾患

の存在または合併を疑う参考になる。疾患の鑑別を慎重に行うべきである。

また日常生活に支障を来たした症例の頻度が高い結果が得られたが、なかでも登校障害が多く、このことは不登校児・生徒の中に未診断の線維筋痛症症例が埋没している可能性があることを示唆している。保健室登校を繰り返していた自験例のなかには保健室の先生の理解のなさに不満や憤りを訴える症例が少なからず存在した。

疼痛以外の線維筋痛症の症状にはいわゆる不定愁訴と呼ばれる筋力低下、抑うつ症状、睡眠障害などがあり、慢性疲労症候群との鑑別が困難もしくは合併が考えられる症例がみられる。睡眠障害については、今回の検討では 16/24 例 (66.7%) という結果であったが、自験例について実際に睡眠の記録をとった経験では、家族に認識されないまま睡眠障害が進行している例も多く、この頻度以上に睡眠障害を伴っていると推察される。睡眠障害に対する対応は困難ではあるが、メラトニンや短時間作用型の睡眠導入薬の併用が効を奏した症例も自験例で認めており、十分な睡眠が確保されるに従って疼痛の改善が得られた。今後の症例の蓄積が必要であるが、小児の慢性疲労症候群の睡眠障害にみられるような辺縁系の生体リズム障害と共通する病態を推察してよいかも知れない。

一方で、疼痛に対する薬物治療は副反応のため小児では導入が困難な薬剤もあり、その適応については今後の検討課題である。また精神的アプローチが奏功する症例もあり、小児神経精神科、心身医療科や臨床心理カウンセラーなどとの協力のもと患児と医療スタッフとの心の交流も重要だと思われた。自験例では、特に母親が発症に関わっていると察せられた場合において、母子分離により症状の改善を得た症例があり、症例によっては有効な手段と考えられた。

また、コエンザイム Q 動態は加齢に伴い酸化型の割合が増加し、健常 20-30 才代、40-50 才代、60 才以上の平均%CoQ は 2.8、3.8、4.6%と報告されている。若年性線維筋痛症症例は年齢に比し、酸化ストレスの亢進状態と評価された。ユビキノール補充は、酸化ストレスと慢性疲労の改善に有用で、今後患児の QOL の向上に貢献すると考えられた。

## E. 結論

若年性線維筋痛症の実態把握を試みた結果、成人例と共通する臨床症状や、小児例独特の特徴が把握できた。コエンザイム Q については、近年 CoQ<sub>10</sub> とミトコンドリアとの関係について、Mitophagy により、傷害を受け古くなった、もしくは余剰に存在するミトコンドリアを選択的に除去する現象が、CoQ<sub>10</sub> が機能しない条件下で誘起され、ミトコンドリア機能不全をもたらすと報告されている。実際に成人線維筋痛症患者の末梢血単核球での酸化ストレスの亢進、Mitophagy 現象とミトコンドリア機能障害が認めたとという報告もあり、今後、更なる病態解明と小児にも適応可能な治療法の確立へ展開させていきたい。

## F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

## G. 研究発表

別紙 4 参照

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当せず。

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
該当せず							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
宮前多佳子	本邦における小児線維筋痛症の実態	日本小児科学会誌	113巻	503-507	2009

